

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61F 9/00	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/18921
		(43) 国際公開日 1994年9月1日(01.09.94)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00273 (22) 国際出願日 1994年2月23日(23. 02. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/62814 1993年2月26日(26. 02. 93) JP 特願平5/69457 1993年3月4日(04. 03. 93) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 小椋祐一郎(OGURA, Yuichiro)[JP/JP] 〒601-12 京都府京都市左京区八瀬野瀬町267 アーベンゴンフォート729 Kyoto, (JP) 夜 義人(IKADA, Yoshito)[JP/JP] 〒611 京都府宇治市五ヶ庄広岡谷2-182 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 岸本英之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル6階 Osaka, (JP)</p>		
<p>(81) 指定国 CA, FI, KR, NO, US, 歐州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title: BIODEGRADABLE SCLERA PLUG</p> <p>(54) 発明の名称 生体分解性強膜プラグ</p> <p>(57) Abstract This invention relates to a sclera plug consisting of a lactocopolymer, a sclera plug containing a drug and designed so as to release the drug gradually into a vitreous body, and a sclera plug used to cure or prevent a retinal disease by utilizing the sustained release action of the drug and promote the healing of a vitreous body after a surgical operation thereon. The sclera plug according to the present invention closes effectively an opening made during a surgical operation on a vitreous body, and need not be removed after the surgical operation. When this sclera plug is used, a drug can be released gradually for a long period of time into intraocular tissues into which the permeating of a drug is otherwise very difficult, so that the administration of a drug can be carried out safely and effectively. Moreover, a simple clinically applicable administration method can be found by utilizing a sclera cut made during a surgical operation on a vitreous body.</p> <p>11 13 12 14</p>		

(57) 要約

本発明は、乳酸共重合体製強膜プラグ、および薬物を含有し、薬物を硝子体内へ徐々に放出させるように設計した強膜プラグ、ならびに薬物の徐放作用を利用した網膜疾患の治療または予防および硝子体手術後の治癒促進のための強膜プラグである。

本発明による強膜プラグは、硝子体手術における開口部を効果的にふさぎ、術後取り外す必要がない。この強膜プラグを用いることにより、薬物の移行が極めて困難である眼内組織に対し、長期間にわたって薬物を徐々に放出させることにより、安全かつ効果的な投与が可能であり、また、硝子体手術時に作成された強膜創を利用するなどして、簡便で臨床上適用可能な投与方法を見出すことができる。

情報としての用途のみ

PCTに基いて公開される国際出願のハシフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LJ リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
EJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルトバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD ナイード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴー	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE ギルバート諸島	MR モーリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボワール	IT イタリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カミルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロバキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴィエトナム

- 1 -

明細書

発明の名称 生体分解性強膜プラグ

5 技術分野

本発明は、生体分解性強膜プラグおよびその強膜プラグに薬物を含有させ、薬物の硝子体への徐放効果を達成する技術、さらには薬物の徐放作用を利用した網膜疾患の治療または予防および硝子体手術後の治癒促進のための強膜プラグを提供するものである。

背景技術

硝子体は、眼球内部組織の一種であり、その大部分は水であるが主にコラーゲン線維とヒアルロン酸からなる固形成分 15 を含み、粘度の高い透明のゲル様組織である。網膜は、その硝子体を包む形で硝子体に接触している眼の最内層組織である。網膜の疾患は一般的に難治性のものが多く、種々の原因による網膜出血、新生血管や網膜細胞の増殖性変化を伴った増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、網膜芽細胞腫等があり、疾 20 患によっては硝子体の混濁を伴う。

眼疾患に対しては、薬物の点眼投与により治療するのが最も一般的であるが、網膜あるいは硝子体へは薬物はほとんど移行しない。また、静脈投与など全身投与により治療しようとしても、血液房水柵のため通常有効濃度になるほど移行し 25 ない。硝子体に直接薬物を注入する方法も考えられるが、高

- 2 -

濃度のものを一時に注入すると眼内組織に障害をもたらし、また、頻回の注入は感染の危険性や手技の煩わしさにより実際的でない。このような中で、一部の疾患に対しては手術による治療が行なわれている。例えば、硝子体出血に対しては
5 、出血により混濁した硝子体を切除し、また、増殖性硝子体網膜症に対しては、硝子体を切除するとともに増殖組織を切除している。網膜剥離に対しては、硝子体を切除しシリコン等の代用硝子体を用いて網膜を押えつけることもある。硝子体手術においては、眼球壁である強膜に3箇所小切開を加え
10 、生理的灌流液を眼内に灌流させる部位、眼内を照射するためのガイドを挿入する部位および硝子体切除のためのカッター等の器具類を挿入する部位としている。器具類の眼内への出し入れに際しては暫定的に金属製の強膜プラグを使用することもあるが（Am. J. Ophthalmol. 91, 797 (1981)）、最
15 終的には小切開部を縫合して手術を終了している。網膜、硝子体疾患に対する薬物療法としては、硝子体内に薬物を直接注入する方法が現在とられているが、薬物をゆっくり放出させるために、マイクロスフェアーやリポゾームを用いる方法が研究されている（Invt. Ophthalmol. Vis. Sci. 32, 1785
20 (1991)）。近年、乳酸を用いたポリマーが、生体内分解性ポリマーとして研究されてきている。例えば、骨接合部材に用いる方法（特開平3-29663）、手術用縫合糸に用いる方法（特開平4-501109）、眼内埋め込み用材に用いる方法（特開昭63-22516）等である。また、ポリ
25 乳酸の薬物徐放性効果についても研究されている（J. Med.

- 3 -

Chem. 16, 897 (1973))。さらに、低分子量ポリ乳酸を用いた徐放性眼内埋め込み用製剤についても報告されている（特開平5-17370）。

硝子体内に薬物を徐放させる方法として、マイクロスフェアーやリポゾームを用い硝子体内に注入する方法が知られているが、より簡便でかつ長期間にわたって薬物の放出をコントロールできる技術の開発が望まれていた。そこで本発明者等は、硝子体手術において開口部を暫定的にふさぐのに使用されている上記金属製強膜プラグに着目し、課題の解決をはかった。本発明が解決しようとする課題は、基本的に次の課題である。まず、硝子体手術における開口部を効果的にふさぎ、術後取り外す必要のない強膜プラグを開発することである。次に、薬物の移行が極めて困難である眼内組織に対し、長期間にわたって薬物を徐々に放出させることにより、安全かつ効果的な投与を可能とすることである。さらに、硝子体手術時に作成された強膜創を利用するなどして、簡便で臨床上適用可能な投与方法を見出すことである。

発明の開示

まず、手術後に取り外す必要のない強膜プラグの材質を研究した結果、乳酸共重合体を用いると、眼組織によって徐々に分解をうけて吸収され、非常に感受性の高い組織である眼組織に対しても安全性の高いプラグが得られることを見い出した。しかし、強膜プラグにおいてはさらに要求される諸条件がある。すなわち、必要とされる時間は強膜開口部をふさ

- 4 -

ぐ機能をもち、適切な時間内に分解吸収されること、手術時における取扱が容易であること等である。これらの条件を満たすため、乳酸共重合体の分子量および乳酸単位の組成率を検討した結果、共重合体の重量平均分子量は1万-100万
5 、乳酸単位の組成率は50-100モル%が好ましいことを見い出した。次に強膜プラグの形状について研究した結果、プラグが眼内に落ち込むのを阻止するヘッド部分と、強膜開口部に挿入されるシャフト部分とからなる釘状のものものが好ましく、特にシャフト部分の先端部は刺入時に合併症を起
10 こしにくくするため角錐または円錐のような鋭角状の錐形となっているのが好ましいことを見い出した。

次に、薬物を硝子体内に徐放させる方法を研究した結果、乳酸共重合体を用いた強膜プラグに薬物を含有させて、プラグを強膜開口部に挿入し、その先端部を硝子体内に刺入することにより目的が達成できることを見い出した。尚、強膜プラグの強膜開口部への挿入および先端部の硝子体内への刺入は、通常、毛様体扁平部の部位にて行なわれる。この強膜プラグにおいて、乳酸共重合体の分子量、乳酸単位の組成率等を変えることにより所望の期間、薬物を放出できるように設計することが可能である。しかも、本発明の強膜プラグは生体内分解性のポリマーからなるので、薬物の放出が終了しても取り除く必要がなく、極めて効果的に目的が達成されることを見い出した。さらに、本発明の強膜プラグは簡単に強膜を通して硝子体に刺入できるので、硝子体手術時の開口部より刺入することの他、直接強膜に微小孔をあけ硝子体に刺入
15
20
25

できることを見い出した。すなわち、硝子体手術を行なわない場合でも本発明の強膜プラグは網膜疾患の治療または予防に応用でき、また、薬物の放出が非常に長期間必要とされる場合には追加して刺入可能であり、さらに薬物の高い濃度が必要とされる場合には複数本同時に刺入して用いることが可能であることを見い出した。

本発明は、乳酸共重合体製強膜プラグ、および薬物を含有し、薬物を硝子体内へ徐々に放出させるように設計した強膜プラグ、ならびに薬物の徐放作用を利用した網膜疾患の治療または予防および硝子体手術後の治癒促進のための強膜プラグに関する。乳酸共重合体とは、乳酸およびグリコール酸を主単位成分とした共重合体を示すが、グリコール酸の代わりにリンゴ酸、グリセリン酸、酒石酸等を用いることができる。本発明でいう乳酸共重合体とは、乳酸単位の組成率が 10 15 0 % のもの、すなわちポリ乳酸をも含むことを意味する。尚、乳酸単位成分としては L 体、D 体または D L 体を用いることができる。

強膜プラグは、手術中に鑑子で操作しても折れたり欠けたりしない程度の強度を持つとともに、治療等に必要な期間は薬物を徐放する機能を持ち、その後は分解吸収される特性が必要となる。これらの特性は、乳酸単位とグリコール酸単位等との組成比率（以下、特記なき限り組成比率はモル比で示す）や重量平均分子量等によって決められる。以下説明を簡単にするため乳酸単位とグリコール酸単位からなる共重合体 25 を例にとって説明する。共重合体の分解性は主にその結晶化

- 6 -

度および吸水性に依存する。乳酸単位の組成比率またはグリコール酸単位の組成比率のどちらか一方が高くなるにつれて結晶化度が上がり、分解速度が遅くなる。夫々の組成比率が 50 / 50 の場合に最も分解が速くなる。また、ポリグリコール酸はポリ乳酸に比べて親水性が高く、共重合体中のグリコール酸単位組成率が高くなるとポリグリコール酸の性質が表れ親水性が増し、吸水性が高くなるので分解が速くなる。
5 さらに、プラグを作成するのには有機溶媒を用いるが、グリコール酸単位組成率が 50 % を越えると通常の有機溶媒に溶解しにくくなるためプラグの作成が困難となる。以上のようなグリコール酸の特性を考慮するとグリコール酸単位の組成率は 50 % 以下であることが好ましい。

また、共重合体の重量平均分子量とプラグの分解速度は比例関係にあり、分子量が大きくなればなるほど分解速度は遅くなる。プラグの作成においてはこれらの特性とプラグに要求される機能とを考え合わせて、乳酸単位とグリコール酸単位の組成率および共重合体の分子量を選択することができる。
15 本発明の強膜プラグにおける乳酸単位の組成率は 50 - 100 モル % が好ましく、グリコール酸単位の組成率は 0 - 5
0 モル % が好ましい。また、共重合体の分子量はプラグの強度にも影響を及ぼし、分子量が大きくなればなるほど強度が増す傾向がある。前述のプラグに必要とされる強度も考慮すると分子量は 1 万以上が好ましい。しかし、分子量が大きくなりすぎるとプラグの分解速度が遅くなり、また成型がしにくくなるため、その分子量は 100 万以下が好ましい。すな
20
25

- 7 -

わち、その重量平均分子量としては1万-100万の範囲が好ましく強膜プラグの使用目的に応じて適宜分子量を選択することができる。

乳酸単位とグリコール酸単位との組成比率および共重合体
5 の重量平均分子量は主として求められる薬物の有効濃度維持期間に基づいて選択される。また、薬物の有効濃度維持期間、すなわち必要とされる放出期間は主として疾患の種類、症状および薬物の効果に基づいて選択される。本発明の強膜プラグが好適に使用できるものとしては、種々の網膜疾患、硝子体手術後の治癒促進などがあるが、例を挙げると増殖性硝子体網膜症、ウイルス感染症、術後炎症、術後感染症である。薬物の放出期間は、分子量や組成率を適宜選択することにより1週間から6ヶ月程度に調整することができる。

1-2週間程度の比較的短い期間の放出を必要とする場合
15 は、1万-10万程度の分子量を、好ましくは1万-5万程度、より好ましくは2万-4万程度の分子量のものを選択することができる。2週間-1ヶ月程度の期間放出を必要とする場合は、1万-20万程度の分子量を、好ましくは2万-10万程度、より好ましくは2万-5万程度の分子量のものを選択することができる。1ヶ月以上、例えば1ヶ月-6ヶ月の長期間放出を必要とする場合は、1万-100万程度の分子量を、好ましくは2万-40万程度、より好ましくは4万-20万程度の分子量のものを選択することができる。

薬物の放出期間は前記のように乳酸単位とグリコール酸単
25 位の組成比率を変えることによってもコントロールすること

ができる。すなわち、薬物の放出期間およびプラグの分解性を考慮し、適した分子量および組成比率を選択する。その組成比率の範囲は乳酸単位／グリコール酸単位のモル比として 100/0-50/50である。

5 より具体的に説明すると、症状によって異なるものの、増殖性硝子体網膜症に用いることができる塩酸ドキソルビシンの場合には、通常 2 週間-1ヶ月程度の放出期間が好ましく、その強膜プラグとしては、分子量 1 万-20 万程度、好ましくは 2 万-10 万程度、より好ましくは 2 万-5 万程度のものを用い、乳酸単位とグリコール酸単位の組成比率は、100/0-50/50、好ましくは 80/20-50/50、より好ましくは 80/20-70/30 程度のものを用いる。ウイルス感染症に用いることができるガンシクロビルの場合には、1ヶ月以上、例えば 1ヶ月-6ヶ月、通常 4ヶ月-6ヶ月程度の放出期間が好ましく、その強膜プラグとしては分子量 1 万-100 万程度、好ましくは 2 万-40 万程度、より好ましくは 4 万-20 万程度のものを用い、乳酸単位とグリコール酸単位の組成比率は、100/0-50/50、好ましくは 80/20-50/50、より好ましくは 80/20-70/30 程度のものを用いる。

15 20 25

本発明の強膜プラグは複数本同時に使用することもでき、また追加して使用することもできる。従って、治療上の必要性から薬物をより高い濃度で放出させることが要求される場合には複数本同時に使用し、また薬物の放出期間をさらに延長することが要求される場合には追加して使用することがで

- 9 -

きる。1本の強膜プラグに薬物を所望の量含有させることができ困難な場合であっても、強膜プラグを複数本同時に使用するか、または追加使用することによって、この困難性が克服できる。

- 5 特開平5-17370の徐放性眼内埋め込み用製剤においてはポリ乳酸を用いているものの、平均分子量が約7000までの低分子量ポリ乳酸であり、この様な低分子量のものでは、前述のようにプラグとして必要な特性は得られず、強膜プラグとしては使用できない。
- 10 強膜プラグの形状は、プラグが眼内に落ち込むのを阻止するヘッド部分と、強膜開口部に挿入されるシャフト部分とかなる釘状のものものが好ましく、特にシャフト部分の先端部は刺入時に合併症を起こしにくくするため角錐または円錐のような鋭角状の錐形となっているのが好ましい。好ましくは、ヘッド部分は半球状、円板状、六角板のような多角板状などに形成され、シャフト部分は四角柱のような角柱状、円柱状などに形成されている。プラグの形態を理解しやすくするため、プラグのサイズについて説明すると、通常6mm程度の長さを有し、そのヘッド部分の直径は2mm程度であり
- 15 20 、シャフト部分の直径ないしは幅は1mm程度であり、さらにプラグ全体の重量は9mg程度である。無論このサイズは含有させる薬物の量等によって適宜変えることができるものである。薬物の硝子体内への放出は、強膜プラグの加水分解を伴う拡散によって達成される。強膜プラグは分解吸収されるので、改めて取り除く必要はない。網膜は、高濃度の薬物

- 1 0 -

に触れると障害を起こしやすく、薬物の放出量は網膜障害を起こさない程度で、かつ薬物の有効濃度が保たれるように設計される。この放出量は、薬物の含有量、共重合体の分子量や乳酸単位とグリコール酸単位の組成比率によってコントロールできる。⁵ プラグに含有させる薬物量は、必要とされる疾患の種類、症状、薬物の作用、特性等に基づく薬物の有効濃度維持期間に基づき適宜選択されるが、通常1週間-6ヶ月程度である。例えば増殖性硝子体網膜症の治療に用いられる塩酸ドキソルビシン等の抗腫瘍剤の場合は2週間-1ヶ月程¹⁰ 度、ウイルス感染症の治療に用いられるガンシクロビル等の抗ウイルス剤の場合には1ヶ月以上、例えば1ヶ月-6ヶ月程度、術後炎症の治療に用いられるステロイド等の抗炎症剤の場合は2週間-1ヶ月程度、術後感染症の治療に用いられる抗生素質の場合には1週間-2週間程度、真菌感染症の治療に用いられる抗真菌剤の場合には1ヶ月以上、例えば1ヶ月-2ヶ月程度が目安となる。¹⁵ 薬物としては、網膜の種々の疾患の治療、予防、また硝子体手術後の治癒促進に有用な薬物を使用することができる。本発明は、生体内分解性の乳酸共重合体を用いるところに特徴があり、薬物の種類によって限定されるものではなく、抗腫瘍剤、抗生素質、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等各種領域の薬物が適用される。²⁰

プラグの一般的な製造方法は、公知の方法に準じて合成した乳酸共重合体を塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸等の有機溶媒に溶解し、薬物を加え、溶媒を除去し、得られた粉²⁵ 末からプラグを成型するものである。乳酸共重合体は、例え

- 11 -

ば、オクチル酸スズとラウリルアルコールのような触媒系の存在下に、乳酸もしくはその環状二量体とグリコール酸等のコモノマーもしくはその環状二量体とを重合することにより調製される。重合方法はバルク重合が好ましいが、これに限
5 定されない。

図面の簡単な説明

図1は、下記製造例1で得られた強膜プラグを示す斜視図である。

10 図2は、下記製造例2で得られた強膜プラグを示す斜視図である。

発明を実施するための最良の形態

薬物の例として増殖性硝子体網膜症に有用な塩酸ドキソル
15 ビシンまたはウイルス感染症に有用なガンシクロビルを用いた薬物徐放性強膜プラグの製造例を示すが、これらの製造例は本発明をよりよく理解するためのものであって、発明の範囲を限定するものではない。

製造例1

20 まず、共重合体組成比が75/25(モル)であるL-乳酸/グリコール酸共重合体を、オクチル酸スズとラウリルアルコールからなる触媒系の存在下でのバルク開環重合により、合成した。得られた共重合体の重量平均分子量は3万8千であった。この共重合体198mgを2mlの塩化メチレン
25 に溶解した後、この溶液に塩酸ドキソルビシン2mgを攪拌

- 12 -

分散させ、得られた分散液をテフロンシート上にキャストし、塩酸ドキソルビシン含有L-乳酸／グリコール酸共重合体シートを作成した。次いで、このシートから切削加工により図1に示す強膜プラグを形成した。

5 この強膜プラグ(4)は、円板状のヘッド部分(1)と四角柱状のシャフト部分(3)からなる釘状に形成され、シャフト部分(3)の先端部(2)は四角錐状になっている。

製造例2

10 製造例1と同様にして合成した共重合体(L-乳酸／グリコール酸: 75/25(モル)、重量平均分子量4万)1000mgおよび塩酸ドキソルビシン5mgをアセトニトリル・水(9:1)5mlに溶解し、この溶液から凍結乾燥により溶媒を除去した。得られた粉末を加熱下に強膜プラグに成型した。こうして図2に示す強膜プラグを得た。

15 この強膜プラグ(14)は、半球状のヘッド部分(11)と円柱状のシャフト部分(13)からなる釘状に形成され、シャフト部分(13)の先端部(12)は円錐状になっている。

20 上記手法と同様にして重量平均分子量約1万、2万、5万、7万、10万、20万、L-乳酸／グリコール酸のモル比50/50、70/30、80/20、塩酸ドキソルビシンの含有率0.1%、0.3%、0.5%、1%、2%の強膜プラグを得ることができる。尚、L-乳酸の代わりにD-またはDL-乳酸を使用しても同様な強膜プラグを得ることができる。

25 製造例3

- 1 3 -

5 製造例 1 と同様にして合成した共重合体 (DL-乳酸／グリコール酸 : 75 / 25 (モル)、重量平均分子量 12 万 2 千) 900 mg およびガンシクロビル 100 mg を酢酸 1.5 ml に溶解し凍結乾燥した。得られた粉末を加熱下強膜プラ

グに成型加工した。

10 上記手法と同様にして重量平均分子量約 1 万、 2 万、 4 万、 20 万、 40 万、 100 万、 DL-乳酸／グリコール酸のモル比 50 / 50、 70 / 30、 80 / 20、 ガンシクロビルの含有率 1%、 2%、 5%、 10%、 15%、 20% の強膜プラグを得ることができる。尚、 DL-乳酸の代わりに L- または D- 乳酸を使用しても同様な強膜プラグを得ることができる。

製造例 4

15 L-ポリ乳酸 (重量平均分子量 9 万 5 千) 900 mg およびガンシクロビル 100 mg を酢酸 1.5 ml に溶解し凍結乾燥した。得られた粉末を加熱下強膜プラグに成型加工した。

20 上記手法と同様にして重量平均分子量約 1 万、 2 万、 4 万、 20 万、 ガンシクロビルの含有率 1%、 2%、 5%、 10%、 15%、 20% の強膜プラグを得ることができる。尚、 L- ポリ乳酸の代わりに DL- または D- ポリ乳酸を使用しても同様な強膜プラグを得ることができる。

薬物の例として塩酸ドキソルビシンを用いて、薬物の徐放効果、強膜プラグの安全性および分解性を調べた。

25 塩酸ドキソルビシンを含有する強膜プラグとして製造例 1 の

- 1 4 -

ものを用いた。

1) 試験管内 (In Vitro) 試験

強膜プラグを等張の pH 7.4 リン酸緩衝液に入れ、同液を 37°C に保ち、1 日、3 日、7 日、14 日、21 日および 5 28 日後に塩酸ドキソルビシンの溶出量を蛍光分光光度計で測定した。結果を表 1 に示す。表 1 において、溶出量は塩酸ドキソルビシンの強膜プラグ中に含まれる全量を 100 % とし、溶出された量を重量 % で示した。なお、数値は 3 例の平均値である。

10

表 1

測定日	薬物溶出量 (%)
1	6.2
3	9.5
7	13.4
14	17.2
21	22.2
28	26.0

15 表 1 に示されるように、塩酸ドキソルビシンは 4 週間にわたって徐々に溶出され、本発明の薬物徐放効果を裏付けている。

なお、この間プラグの崩壊は見られなかった。

2) 生体内 (In Vivo) 試験

25 有色家兎 (10 羽) の片眼に硝子体手術を施し、2 週間後

- 1 5 -

強膜創より強膜プラグを刺入し結膜で覆った。刺入後 1 日、
3 日、 5 日、 14 日および 28 日目に硝子体腔より 0.2 ml
の房水を採取し、 -80°C で保存した。房水中の塩酸ドキ
ソルビシンの濃度を高速液体クロマトグラフィー法で測定し
た。結果を表 2 に示す。

表 2

測定日	薬物濃度 (ng/ml)
	10例の平均値
10	
1	12.4
3	12.8
5	9.4
14	2.8
28	7.5

15

表 2 に示されるように、塩酸ドキソルビシンは 4 週間にわ
たって徐々に硝子体内に放出され、各測定日において有効濃
度 (2-10 ng/ml) を保っていた。また、一時的に高
濃度になることもなく、さらに薬物の硝子体内における蓄積
も見られず、本発明の薬物徐放効果とともに安全性も確認さ
れた。

3) 毒性試験

組織の変化

有色家兎の強膜創より強膜プラグを刺入し結膜で覆った。
25 1ヶ月および3ヶ月後に眼球を摘出し、眼内の組織変化を光

- 1 6 -

学顕微鏡で観察したところ、組織変化は見られず、安全性が確認された。なお、眼球摘出後に強膜プラグの状態を観察したところ、強膜プラグの分解が観察され、本発明の強膜プラグが生体内で徐々に分解することも確認された。

5 網膜機能の変化

有色家兎（2羽）の片眼に硝子体手術を施し、強膜創より強膜プラグを刺入し結膜で覆った。1ヶ月後に網膜電図をとり、術前の網膜電図と比較した。同時に、硝子体手術を施していないもう一方の眼の網膜電図とも比較した。その結果、
10 いずれにおいても、b波に変化が見られず、本発明の強膜プラグは網膜機能に影響を与えないことが確認された。

産業上の利用可能性

本発明は、硝子体手術における開口部を効果的にふさぎ、
15 術後取り外す必要のない強膜プラグを提供するものである。この強膜プラグを用いることにより、薬物の移行が極めて困難である眼内組織に対し、長期間にわたって薬物を徐々に放出させることにより、安全かつ効果的な投与が可能であり、また、硝子体手術時に作成された強膜創を利用するなどして
20 、簡便で臨床上適用可能な投与方法を見出すことができる。

- 17 -

請求の範囲

- (1) 乳酸共重合体で形成した強膜プラグ。
- (2) 乳酸共重合体の組成が乳酸単位とグリコール酸単位
5 である請求項1による強膜プラグ。
- (3) 乳酸共重合体の重量平均分子量が1万-100万で
ある請求項1による強膜プラグ。
- (4) 乳酸単位とグリコール酸単位との組成モル比が50
／50-100／0である請求項1-3による強膜プラグ。
- 10 (5) ヘッド部分とシャフト部分からなる釘状に形成され
、シャフト部分の先端部が鋭角状になっている乳酸共重合体
製強膜プラグ。
- (6) 乳酸単位とグリコール酸単位からなる共重合体で形
成した強膜プラグであって、その共重合体の重量平均分子量
15 が1万-100万であり、乳酸単位とグリコール酸単位との
組成モル比が50／50-100／0であり、ヘッド部分と
シャフト部分からなる釘状に形成され、シャフト部分の先端
部が鋭角状になっている乳酸共重合体製強膜プラグ。
- (7) 薬物を含有した乳酸共重合体製強膜プラグであって
20 、該薬物が硝子体内に徐々に放出されることを特徴とする乳
酸共重合体製強膜プラグ。
- (8) 乳酸共重合体の組成が乳酸単位とグリコール酸単位
である請求項7による強膜プラグ。
- (9) 乳酸共重合体の重量平均分子量が1万-100万で
25 ある請求項7による強膜プラグ。

- 1 8 -

(10) 乳酸共重合体の重量平均分子量が1万-10万であり、薬物の有効濃度維持期間を1週間-2週間程度に設定してある請求項7による強膜プラグ。

5 (11) 乳酸共重合体の重量平均分子量が2万-4万であり、薬物の有効濃度維持期間を1週間-2週間程度に設定してある請求項7による強膜プラグ。

(12) 乳酸共重合体の重量平均分子量が1万-20万であり、薬物の有効濃度維持期間を2週間-1ヶ月程度に設定してある請求項7による強膜プラグ。

10 (13) 乳酸共重合体の重量平均分子量が2万-5万であり、薬物の有効濃度維持期間を2週間-1ヶ月程度に設定してある請求項7による強膜プラグ。

15 (14) 乳酸共重合体の重量平均分子量が1万-100万であり、薬物の有効濃度維持期間を1ヶ月以上に設定してある請求項7による強膜プラグ。

(15) 乳酸共重合体の重量平均分子量が4万-20万であり、薬物の有効濃度維持期間を1ヶ月以上に設定してある請求項7による強膜プラグ。

20 (16) 乳酸単位とグリコール酸単位との組成モル比が50/50-100/0である請求項7-15による強膜プラグ。

(17) 乳酸単位とグリコール酸単位との組成モル比が50/50-80/20である請求項7-15による強膜プラグ。

25 (18) 乳酸単位とグリコール酸単位との組成モル比が7

- 1 9 -

0／30－80／20である請求項7－15による強膜プラグ。

(19) 薬物を含有する強膜プラグであって、ヘッド部分とシャフト部分からなる釘状に形成され、シャフト部分の先端部が鋭角状になっている乳酸共重合体製強膜プラグ。
5

(20) 乳酸単位とグリコール酸単位からなる共重合体で形成した、薬物を含有する強膜プラグであって、乳酸共重合体の重量平均分子量が1万－100万であり、乳酸単位とグリコール酸単位との組成モル比が50／50－100／0で
10 あり、ヘッド部分とシャフト部分からなる釘状に形成され、シャフト部分の先端部が鋭角状になっている乳酸共重合体製強膜プラグ。

(21) 薬物を含有した乳酸共重合体製強膜プラグであって、該薬物が硝子体内に徐々に放出されることを特徴とする
15 網膜疾患治療または予防用乳酸共重合体製強膜プラグ。

(22) 薬物を含有した乳酸共重合体製強膜プラグであって、該薬物が硝子体内に徐々に放出されることを特徴とする硝子体手術後の治癒促進用乳酸共重合体製強膜プラグ。

(23) 乳酸単位成分がL体、D体またはDL体である請求項1～22による強膜プラグ。
20

(24) 薬物が抗腫瘍剤である請求項12または13による強膜プラグ。

(25) 薬物が抗ウイルス剤である請求項14または15による強膜プラグ。

25 (26) 薬物が抗炎症剤である請求項12または13によ

- 2 0 -

る強膜プラグ。

(27) 薬物が抗生物質である請求項10または11による強膜プラグ。

(28) 薬物が抗真菌剤である請求項14または15による強膜プラグ。

10

15

20

25

1/1

図 1

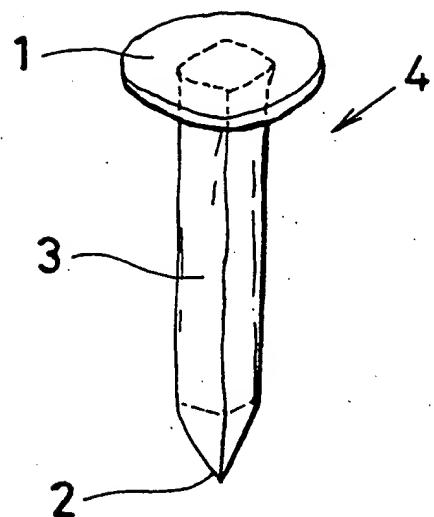
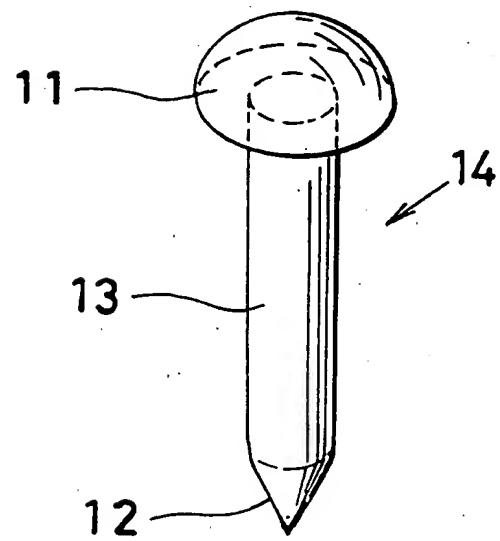


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61F9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61F9/00, A61L25/00-31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1930 - 1993
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971 - 1993

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 3-170418 (Bigionex Inc.), July 24, 1991 (24. 07. 91), (Family: none)	1-4, 7-18, 21-28
Y	JP, A, 5-17370 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), January 26, 1993 (26. 01. 93), (Family: none)	1-4, 7-18, 21-28
Y	JP, A, 4-364857 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), December 17, 1992 (17. 12. 92), (Family: none)	1-4, 7-18, 21-28

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search May 16, 1994 (16. 05. 94)	Date of mailing of the international search report May 31, 1994 (31. 05. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/00273

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A61F9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A61F9/00, A61L25/00-31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1930-1993年

日本国公開実用新案公報 1971-1993年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 3-170418 (ビジョネックス, インコーポレイティド), 24. 7月. 1991 (24. 07. 91) (ファミリーなし)	1-4, 7-18, 21-28
Y	JP, A, 5-17370 (千寿製薬株式会社), 26. 1月. 1993 (26. 01. 93) (ファミリーなし)	1-4, 7-18, 21-28
Y	JP, A, 4-364857 (旭化成工業株式会社), 17. 12月. 1992 (17. 12. 92) (ファミリーなし)	1-4, 7-18, 21-28

 C欄の続きをにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性
 又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 16. 05. 94	国際調査報告の発送日 31. 05. 94
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 和田志郎 印 4 C 8 1 1 9 電話番号 03-3581-1101 内線 3454